



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



# **Análise de sobrevivência de pacientes com Melanoma : um estudo retrospectivo no estado do Rio Grande do Sul**

*Autor: Cindy Zhang Gao*

*Orientador: Prof. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann*

Porto Alegre, 5 de dezembro de 2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



# **Análise de sobrevivência de pacientes com Melanoma : um estudo retrospectivo no estado do Rio Grande do Sul**

*Autor: Cindy Zhang Gao*

*Orientador: Prof. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann*

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, 5 de dezembro de 2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Zhang, Cindy  
Análise de sobrevivência de pacientes com Melanoma  
: um estudo retrospectivo no estado do Rio Grande do  
Sul / Cindy Zhang. -- 2023.  
47 f.  
Orientadora: Patrícia Klarmann Ziegelmann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2023.

1. Análise de Sobrevida. 2. Melanoma. 3. Regressão  
de Cox. 4. Kaplan-Meier. 5. Sobrevivencia. I. Klarmann  
Ziegelmann, Patrícia, orient. II. Título.

## **Banca Examinadora**

Profª Dra. Bárbara Niegia Garcia de Goulart, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Prof Dr. Rodrigo Reis, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Prof Dr. Leo Sekine, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## **Mensagem**

"E no meio de um inverno eu finalmente aprendi que havia dentro de mim um verão invencível".  
(Albert Camus)

## **Dedicatória**

A meu eterno anjo no céu, mãe.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora Prof. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Ziegelmann, quem me acompanhou nesta aventura, sempre com paciência e dedicação. Aos professores de Pós-Graduação em Epidemiologia, pelos aprendizados e as aulas.

À minha família e amigos na Colômbia, sua presença imutável me mantém sempre forte.

À minha família de amigos em Porto Alegre, que fizeram minha estadia mais leve e divertida.

À família de pensadores com quem morei, pelo ambiente acadêmico que me inspirou a me esforçar.

## Sumário

<b>Banca Examinadora</b>	<b>2</b>
<b>Mensagem</b>	<b>3</b>
<b>Dedicatória</b>	<b>4</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>5</b>
<b>Resumo</b>	<b>i</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>ii</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>iii</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>2</b>
<b>2 Revisão bibliográfica</b>	<b>4</b>
2.1 Câncer de melanoma . . . . .	4
2.2 Situação do câncer de melanoma no Brasil . . . . .	4
2.3 Fatores prognósticos . . . . .	6
2.3.1 Fatores sócio-demográficos . . . . .	6
2.3.2 Fatores Clínicos . . . . .	7
2.4 Estadiamento ao diagnóstico . . . . .	9
2.5 Sobrevida do câncer de melanoma . . . . .	10
2.6 Modelos de fração de cura . . . . .	11
<b>3 Hipótese de pesquisa</b>	<b>11</b>
<b>4 Objetivos</b>	<b>12</b>
4.1 Objetivo Geral . . . . .	12
4.2 Objetivos Específicos . . . . .	12
<b>5 Metodologia</b>	<b>12</b>
5.1 Banco de dados . . . . .	12
5.1.1 Dados no RHC . . . . .	12
5.1.2 Dados coletados para o registro do Tumor . . . . .	14
5.1.3 Dados no SIM . . . . .	15
5.2 Limpeza do banco de dados . . . . .	16

## Resumo

**Introdução:** O câncer de melanoma tem origem nos melanócitos que desenvolvem células cancerígenas na pele, quando diagnosticado em estadios mais avançados é um dos cânceres mais perigosos. É uma das doenças com maior incidência e mortalidade no mundo, se configurando o 16º de maior incidência no Brasil. A região sul do Brasil, por sua vez, é a região com maior incidência, destacando a necessidade não só de medidas de prevenção e diagnóstico precoce como de avaliação dos avanços em tratamento adequado. Estimativas de taxa de sobrevivência são essenciais para avaliação dos serviços de saúde. No Brasil, estas estimativas são escassas e inexistentes para a população do estado do Rio Grande do Sul.

**Metodologia:** Este é um estudo observacional de coorte retrospectiva, com base em dados secundários de 19 registros hospitalares de casos de câncer de melanoma no estado do Rio Grande do Sul. Foram incluídos pacientes diagnosticados com melanoma entre os anos de 2010 e 2017, maiores de 18 anos. O tempo de acompanhamento dos pacientes foi avaliado de forma passiva, por meio de uma 'linkagem' determinística entre os dados dos Registros Hospitalares de Câncer (RHCs) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do estado do Rio Grande do Sul. Foi calculada a taxa de sobrevida global em 5 anos utilizando o método de Kaplan-Meier, levando em consideração a idade, o sexo e o estágio ao diagnóstico. Além disso, foi estimado um modelo de Cox para explicar como a sobrevida está associada a fatores sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade, raça/cor da pele) e clínicos (estágio clínico, morfologia, tratamento) a partir dos registros secundários.

**Resultados:** Com base em 2865 pacientes com tempo de seguimento mediano de 8.11 anos, a sobrevida global em 5 anos estimada foi de 70.5% (95%CI: 68.9%-72.2%), o estadios clínicos com pior estimativa foi o metastático, seguido do estadios III com 59.6% (95%CI: 52.8%-65.8%), estadios II com 72.1% (95%CI: 65.3%-77.7%) e estadios I com 89.4% (95%CI: 85.6%-92.2%). A sobrevida por sexo mostrou estimativas mais baixas para homens (59.2% (95%CI: 56.4%-61.7%)) que para mulheres (73.4% (95%CI: 71.1%-75.5%)) (p-value < 0.001). Dentre os fatores associados que apresentaram maior risco para a mortalidade foram um sexo (HR=1.43, 95% CI: 1.19-1.71, p-value < 0.01) a cor da pele (HR=1.80, 95% CI: 1.07-3.04, p-value=0.03) e a localização anatômica no tronco no estadios I (HR=1.43, 95% CI: 1.19-1.71, p-value < 0.001).

**Conclusões:** Este estudo apresenta, pela primeira vez, estimativas de sobrevida para pacientes com câncer de melanoma no estado do Rio Grande do Sul. O estudo contribui para as taxas globais de sobrevivência do câncer de melanoma, com o objetivo de proporcionar uma compreensão mais profunda do padrão de mortalidade dessa condição no estado.

## **Lista de Figuras**

1	Incidência de Melanoma em homens Fonte:INCA . . . . .	5
2	Incidência de Melanome em mulheres Fonte:INCA . . . . .	5
3	Taxas de mortalidade por UF Fonte: cálculos dados do DataSUS . . . . .	6
4	Escalas de medição de Breslow . . . . .	8
5	fonte :7ma Edição do AJCC, pág :327 . . . . .	11
6	Fluxograma de banco de dados . . . . .	17

---

## **Lista de Tabelas**

- 1 Sobrevida de melanoma em 20 anos, Fonte: 7ma Edição AJCC, pag 327 . . . . . 10

# 1 Introdução

O câncer é geralmente causado pela disseminação de células anormais que se estendem além de seus limites normais e iniciam uma invasão de órgãos. A severidade do câncer no mundo em 2020 ocasionou cerca de 10 milhões de mortes (9.9 milhões excluindo os casos de não melanoma), sendo apontada como principal causa de morte no mundo pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Entre os tipos de cânceres mais comuns no mundo, estão o câncer de mama (2.2 milhões), pulmão (2.21 milhões de casos), colorretal (1.93 milhões de casos) e próstata (1.41 milhões de casos). Um terço das mortes por câncer é devido ao consumo de tabaco, índice de massa corporal elevado, consumo de álcool e baixa ingestão de frutas e legumes, além da falta de atividade física. Segundo estudo do GLOBOCAN, que estima a incidência e mortalidade de 36 tipos de câncer em 185 países, produzido pela International Agency for Research on Cancer, as estimativas são de 19.3 milhões de novos casos de câncer (excluindo o não melanoma da pele, que são 18.1 milhões) em 2020. O câncer de mama em mulheres foi o mais diagnosticado, estimando uma incidência de 1.3 milhões de novos casos. A nível mundial, há uma expectativa de aumento de 47% na carga de câncer em comparação com 2020, chegando a 28.4 milhões de casos em 2040. Apesar de não figurar entre os mais incidentes, o melanoma é um tipo de câncer que pode afetar severamente as taxas de mortalidade quando o diagnóstico se encontra em estágios avançados. Segundo o estudo do GLOBOCAN em 2020, foram registrados um total de 324.635 mil casos e um total de 57.043 mortes [1] [2].

Na América Latina e no Caribe, a mortalidade por câncer também é uma das principais causas de morte que talvez possa ser explicada pela desigualdade na assistência ao câncer que, conforme estudo feito pelo *The Lancet Oncology Commission* em 2013, destacou que ainda persistem apesar dos esforços para diminuí-las [3]. No Brasil, a estimativa de câncer em 2019 apresentou uma taxa ajustada de mortalidade de 19.1 para 100.000 habitantes em câncer de próstata; pulmão de 17.6, colorretal de 10.8 em homens. Entre as mulheres, os valores foram de 15.7 por cada 100.000 para câncer de mama; 12.5 de pulmão e 8.7 de colorretal, segundo cifras apresentadas pela Organização Pan-Americana de Saúde [4]. Para esse mesmo ano o CM apresentou um total de 4.595 mortes representando uma taxa de mortalidade de 2.18 por cada 100.000 mil habitantes [5].

O CM representa 1.31% dos casos de câncer se configurando o 16 de maior incidência no Brasil, as taxas ajustadas de incidência de câncer de melanoma por região variam entre 1.06 para a região norte e 3.98 para a região sul. A distribuição por sexo é de 4.83 em homens e 3.30 em mulheres, segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para 2023. Ainda para o período 2023-2025 espera-se 4.646 novos casos [6].

Sendo uma das doenças com maior incidência e mortalidade no mundo, é importante realizar medidas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Além disso, é crucial que os sistemas de saúde sejam efetivos sendo os estudos de sobrevivência ao câncer baseados em dados populacionais o padrão ouro para avaliar esta efetividade [3] [7]. Os estudos de sobrevivência permitem avaliar o tempo de vida após um diagnóstico. Neste cenário, o estudo *Global Surveillance*

of *Cancer Survival* CONCORD-3 em sua terceira edição publicada em 2018 teve como objetivo atualizar as estimativas de sobrevida em 18 tipos de cânceres incluindo o melanoma de pele. O estudo incluiu 37.5 milhões de pacientes diagnosticados nos anos 2000-2014 e provenientes de 322 registros populacionais de câncer de 71 países e territórios, dos quais 47 têm 100% de cobertura populacional [8]. O estudo estimou em 71% da sobrevida líquida em 5 anos tumores, a sobrevida na América do Norte e grande parte da Europa tem 71% de sobrevida. No Brasil, o estudo analisou 134.597 pacientes com câncer, com uma cobertura de 7.7% da população nacional, sendo 1424 com câncer de melanoma. A sobrevida líquida em 5 anos estimada pelo CONCORD-3 mostra que entre 2000-2004 a sobrevida é de 76.7% (71.5%-81.8%), 2005-2009 de 75.9% (71.7%-80%) e de 2010-2014 de 70% (65.4%-74.7%)[9]. Outro estudo derivado global que analisa diretamente a morfologia estudou 915 pacientes no Brasil com um melanoma tipo acral, responsável por 7% dos casos. A sobrevida específica em 5 anos foi de 51%, sendo menor que o melanoma superficial em expansão, com 82% [10].

No Brasil, um estudo publicado em 2015 sobre dados retrospectivos de um centro em São Paulo descreveu, a partir de variáveis demográficas e tratamentos, os principais fatores prognósticos que afetam a mortalidade do CM, resultando assim em uma estimativa de 67.7% na sobrevida global em 5 anos. Este estudo foi o mais similar ao que foi feito neste projeto. Com ele, podemos evidenciar a escassez de estudos deste tipo no Brasil. [11]. Outro estudo de base populacional mais recente publicado em 2023 em São Paulo na região noroeste estudo para 24 tipos de canceres com 363 pacientes estimou uma taxa de sobrevida de 75.5% (95%CI 69.0%-80.9%) [12].

Atualmente o Brasil possui 37 registros de câncer de base populacional sendo, sua maioria, de cobertura das capitais brasileiras. São regulamentados por lei mas, infelizmente, muitos não estão com dados atualizados. A região sul do Brasil é representada pelos registros de Curitiba, Porto Alegre e Florianópolis com dados atualizados até 2018, 2016 e 2017, respectivamente. O RCBP Porto Alegre teve seus dados atualizados em 2022 depois de passar por um longo período inativo. Outra fonte importante de dados de câncer no Brasil são os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) que são exigidos por lei para todos os centros de assistência de alta complexidade em oncologia (CACONs) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs) do país. Uma vantagem de utilizar dados dos RHCs é a cobertura estadual da base e uma desvantagem é não conseguir estudar sobrevida líquida. Este estudo tem como objetivo principal estimar a sobrevivência global de pacientes diagnosticados com câncer de melanoma no estado do Rio Grande do Sul (RS). Serão utilizados dados de 19 RHCs do estado vinculados com dados do Sistema de Mortalidade do RS visto que os RHCs não apresentam os dados de seguimento dos pacientes necessário para o estudo de suas sobrevivências. Ainda, fatores clínicos (estadiamento ao diagnóstico) e demográficos serão considerados nas análises.[5]

Este estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida em pacientes no estado do Rio Grande do Sul (RS) diagnosticados com câncer de Melanoma (CM), a partir de dados secundários, e associar os principais fatores clínicos e demográficos para estimar as taxas de sobrevivência. Nas seções seguintes apresentara-se uma revisão bibliográfica com o contexto do câncer, principais fatores

prognóstico, estadiamento clínico e um artigo apresentando a análise e resultados dos pacientes no RS.

## 2 Revisão bibliográfica

### 2.1 Câncer de melanoma

O câncer de melanoma é um tipo de câncer de pele que pode afetar qualquer parte do corpo, principalmente causado por danos nos Melanócitos (células produtoras de melanina) no DNA que finalmente leva ao desenvolvimento de células cancerígenas. O Melanoma é um dos tipos de câncer de pele mais perigosos, pois, num diagnóstico metastático a propagação em diferentes partes do corpo pode ser muito mais rápida que o resto dos cânceres. Também, se sabe que a aparição de moles ou nevos de nascimento podem se transformar em melanoma. [13]

O diagnóstico inicial é clínico e além de queixa do paciente devido ao aparecimento de lesões endurecidas na pele que podem chegar a sangrar, as partes de corpo que começa a ter os sintomas são geralmente as áreas expostas por luz, o diagnóstico final para determinar o câncer é feito por biópsia. A biópsia é feita a partir de uma amostra de tecido afetado, esta é enviada para um patologista que através do microscópio identifica a presença de células cancerígenas [14].

Dentro dos tratamentos de CM, o mais comum que é a cirurgia, porém o tratamento depende de diferentes fatores morfológicos das lesões como por exemplo a espessura do tumor, a pigmentação do tumor, o tamanho dele e em geral dos sintomas do paciente, o tratamento é feito de forma ambulatorial na maioria dos casos. A cirurgia consiste em remover o tumor e alguns tecidos saudáveis, com o fim de garantir que todas as células cancerígenas sejam removidas [15]. Também existe a imunoterapia, baseado na melhoria do sistema imune a partir de medicamentos ou inibidores. Nos casos mais leves ou localizados em áreas muito específicas podem ser tratados com alguma terapia dirigida. Dentro das imunoterapias mais utilizadas encontra-se *Ipilimumab*, *Pembrolizumab*, *Nivolumab* aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) [16]. A radioterapia a partir da luz de alta energia também destrói as células cancerígenas. Nos casos mais difíceis, encontra-se a quimioterapia, que também está baseada em medicação, a quimioterapia também é compartilhada com outros tipos de tratamento como apoio secundário. Embora seja um tratamento para fases metastáticas cabe resaltar que não tem um embora em alguns cânceres de melanoma o cirurgião é a melhor opção pois depende também do local do tumor [17].

### 2.2 Situação do câncer de melanoma no Brasil

No Brasil, 3% dos cânceres de pele são melanomas, este câncer ocupando 16 lugar em incidência se considerarmos ambos sexos. As regiões Sul e Centro-Oeste com as respectivas taxas de 3.3 e 2.24 por cada 100 mil habitantes respectivamente para o ano 2020 [18]. Estas taxas aumentaram para 3,98 e 2,72 no ano de 2023. Por sexo observa-se maior incidência entre os homens com taxas de 2,74

Representação espacial das taxas ajustadas\* de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (melanoma maligno da pele)

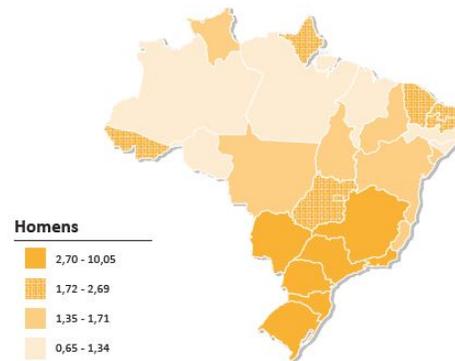


Figura 1: Incidência de Melanoma em homens

Fonte:INCA

Representação espacial das taxas ajustadas\* de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (melanoma maligno da pele)

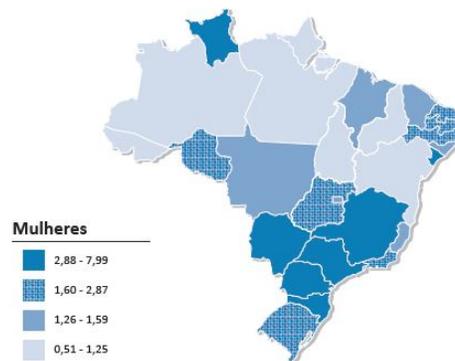


Figura 2: Incidência de Melanome em mulheres

Fonte:INCA

no centro-oeste e 4,83 no sul quando comparadas as taxas de 2,24 e 3,30 entre as mulheres. Estas taxas aumentaram para 3,98 e 2,72 no ano de 2023 [6].

A distribuição geográfica entre UF e sexo mostra que RS fica entre os estados com taxas mais altas para incidência de melanoma maligno de pele, entre homens ficam taxas em um rango entre 2.70-10.05 e entre mulheres taxas entre 2.88-7.99 como pode-se observar nas Figuras 1 e 2.

A mortalidade também varia se considerarmos as diferentes unidades federativas do Brasil. Utilizando dados disponíveis no TABNET [5] foi calculada as taxas de mortalidade considerando pacientes com mortalidade por qualquer causa, considerando pacientes com CID C44.0-C44.9. As taxas por 100.000 mil habitantes variam entre 2,70 e 10,05 enquanto que, entre as mulheres varia de entre os anos 2010 e 2020, sendo a de 2020 o mais alto nos últimos anos. O RS mostra que desde 2010 até 2020 a taxa de mortalidade tem aumentado, sendo que no 2020 foi o valor mais

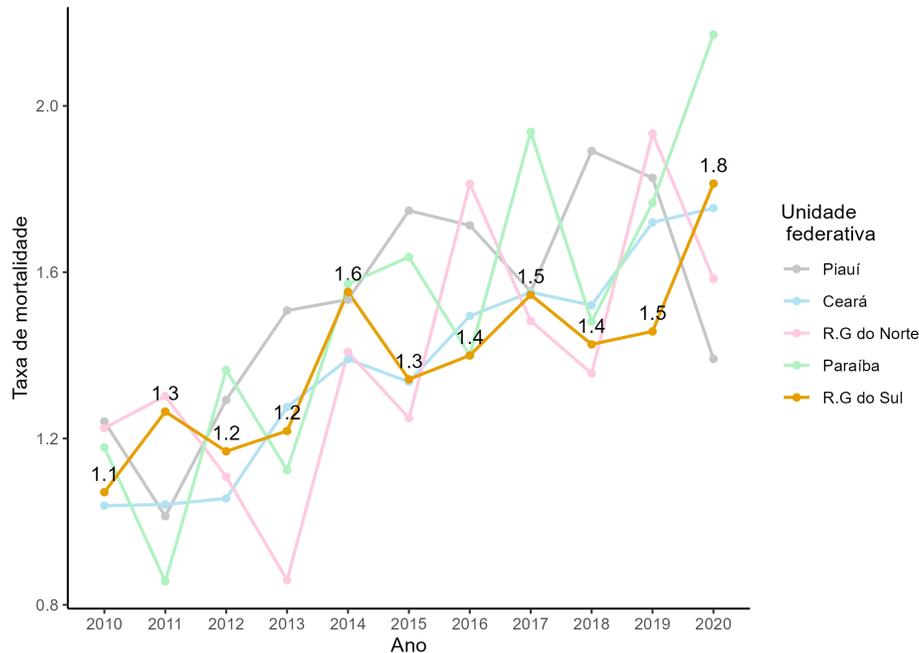


Figura 3: Taxas de mortalidade por UF  
Fonte: cálculos dados do DataSUS

alto alcançado de 1.8 por 100 mil habitantes, tendo em conta que 2020 foi o ano de pandemia COVID-19.(Fig.3)

## 2.3 Fatores prognósticos

Entender quais são os principais fatores prognóstico de uma doença são essenciais para o estudo de sobrevivência. Para um melhor entendimento dividimos estes fatores em demográficos e clínicos.

### 2.3.1 Fatores sócio-demográficos

- **Sexo:** Estudos mostram que as mulheres têm maiores taxas de sobrevida quando comparadas aos homens. Embora, em alguns estudos tenha sido analisada a dependência do estrogênio no melanoma, não foi possível demonstrar a evidência[19]. Por exemplo, a sobrevida das mulheres mostrou-se maior no estudo global em 5 anos no Brasil, para mulheres foi de 75.5% e para homens de 59.1%. No mesmo estudo, na análise multivariada o risco de mortalidade foi apresentado de HR=1 para homens e HR=0.5 para mulheres (IC95%: 0.31; 0.82) [11].
- **Idade :** Idade é, em geral, fator prognóstico importante para pacientes com câncer. No

câncer de melanoma a idade avançada tem se relacionado com uma espessura maior e uma presença de ulceração na pele levando a um diagnóstico mais agressivo. Porém, varios estudos mostram a idade como um fator independente na sobrevida global [20]. um estudo com 17.600 pacientes com diagnóstico em estadiamento I ou II mostrou decréscimo na sobrevida global em 10 anos conforme o crescimento da idade: as taxas foram diminuindo de 77% (pacientes menores de 40 anos) para 75% (40-49 anos), 69% (50-59 anos), 63% (60-69 anos), 56% (70-79 anos) chegando a 43% (pacientes com mais de 80 anos) [21].

- **Gravidez:** O aumento nos níveis de hormônios que estimulam a melanina e o aumento da pigmentação durante a gravidez tem se mostrado associado a diagnósticos mais graves e, consequentemente, a prognósticos piores [20]. Por outro lado, estudo caso-controle na Italia que avaliou (316 casos e 308 controles) a associação entre os fatores reprodutivos e hormonais com o risco de melanoma, encontrou que não tinha efeito sobre o risco de Melanoma [22]. Do mesmo jeito, outro estudo que comparou mulheres gestantes e não gestantes encontrou que não se relacionam com o prognóstico de sobrevida.[23]

### 2.3.2 Fatores Clínicos

- **Espessura do tumor :** O índice de Breslow foi desenvolvido para mensurar a espessura da lesão utilizando um micrômetro ocular, a fim de determinar a altura vertical total do melanoma. Após as medições, foi possível estabelecer a relação entre a espessura do tumor e a sobrevida dos pacientes.

A espessura tem sido um dos fatores mais relevantes na hora de prever uma metástase em um paciente. Um dos estudos mais antigos, realizado por Clark em 1989, revela que os tumores com menos de 6 mm apresentam um maior risco de óbito para cada milímetro adicional na espessura, em comparação com tumores maiores do que 6 mm.[24]

A escalas de Breslow e de Clark permitiram criar melhores limites para definir os estadiamentos e a espessura do tumor, como se observa na Figura 4

- **Ulceração do tumor:** A ulceração depois do estadiamento pelo AJCC é o fator prognóstico mais importante para os estádios I e II. A Nomenclatura dele é **a** para indicar tumor sem ulceração e **b** com ulceração. Os tumores ulcerados estão correlacionados com a pior sobrevida global, além ocorre no 21% até 60% dos melanomas primarios, a ulceração pode levar de um grossor de 0.08mm até um 2.6mm. Igualmente, o melanoma ulcerado representa uma forma muito mais agressiva de da doença, muitas vezes é correlacionada também com a espessura do tumor. [25]
- **Localização do tumor primario:** Estudos vêm demonstrado que o a localização do tumor é independente da sobrevida. No entanto, um estudo feito em 1996 com 488 pacientes mostrou que, melanoma nas extremidades tem uma sobrevida em 10 anos de 90% e melanoma nas axilas tem sobrevida de 70% [26].

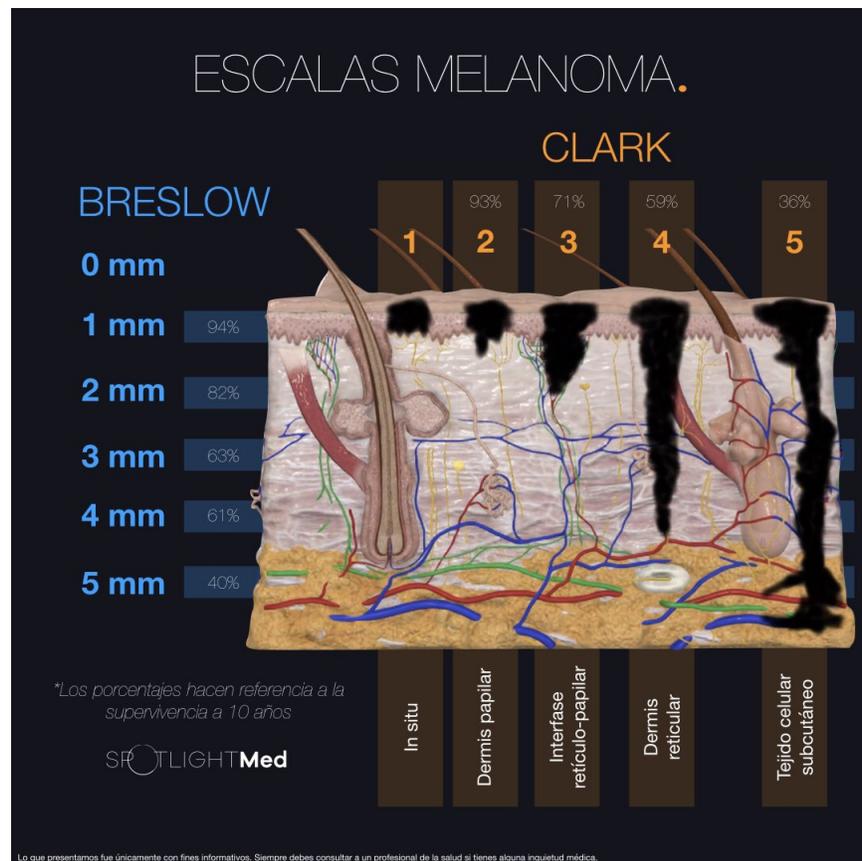


Figura 4: Escalas de medição de Breslow

- **Nível de invasão histológica e tipo histológico:** A histologia refere-se a composição, estrutura e tecido que compõe o melanoma. Existem 4 tipos de clinico-patológicos segundo os estados de Clark: MES (Melanoma de disseminação superficial), ou Melanoma lentigo Maligno (MLM), Melanomas nodulares (MN) e ultimamente sumou-se Melanoma letiginoso acral (MLA) segundo o estudo de Clark. As variantes têm sido relacionadas com a exposição solar. No entanto, a utilidade dessa classificação não está sendo encontrada como vantajosa por alguns autores, pois é mais eficaz considerar o prognóstico a partir das alterações moleculares [27].

Também, existem outras classificações que são comumente chamadas como "puras" e "combinadas", onde a primeira é quando a lesão é desmoplástica, e a segunda quando é achado outros tumores com a estrutura convencional também. Assim, a literatura tem mostrado que os melanomas puros tem uma sobrevida maior. [19]

Por outro lado, é sabido pelo estudo de Clark que a sobrevida é inversamente proporcional ao nível de invasão do tumor, que também está diretamente relacionada com a espessura, assim, quanto menor nível histopatológico da invasão o prognóstico será melhor.

## 2.4 Estadiamento ao diagnóstico

O estadiamento do câncer é uma classificação que permite saber o grau de extensão anatômica de um tumor. O principal sistema é feito pelo TNM, onde T refere-se a informação do tumor primário, N aos nodos regionais e M a distância da metástase. A definição de TNM depende do tipo histológico do tumor, mas o American Joint Committee on Cancer (AJCC) desenvolveu um manual que cria uma padronização que permite comparar os estadios entre diferentes tipos de câncer pela primeira vez em 1950. [28]

O estadiamento depende de alguns fatores prognósticos como, características do tumor, o espessor, a ulceração a taxa de melanoma miótico, nível de invasão segundo Clark, a localização do nodo sentinela, número de nodos metastáticos. Assim, é criada a classificação dos estadiamentos.

Neste estudo foi utilizada a classificação dada pela 7ª edição pra frente, sem muitos cambios relevantes comparados com a 6ª edição, na tabela 1 pode ser ver como foi a classificação de estadio anatômico e grupos de prognosis.

O banco de dados do AJCC tem quase 27.000 pacientes estudados ao longo do tempo, na qual encontrou-se uma curva de sobrevivência apresentada na Figura 5, as curvas representam pacientes com melanoma localizado para estagios I e II, metástase regional para estagios III, e metástase a distância para estagios IV.

<b>Estádio</b>	<b>Extensão tumoral</b>	<b>E.linfonodos</b>	<b>Metástase à distância</b>
<b>Estádio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estádio 1A</b>	T1a	N0	M0
<b>Estádio 1B</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>Estádio 2A</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>Estádio 2B</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Estádio 2C</b>	T4b	N0	M0
<b>Estádio 3</b>	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
<b>Estádio 4</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 1: Sobrevida de melanoma em 20 anos, Fonte: 7ma Edição AJCC, pag 327

## 2.5 Sobrevida do câncer de melanoma

A sobrevivência global 5 anos do câncer de melanoma tem estimativas mais altas comparadas com outros cânceres, numa classificação pelo Tumor (T) na fase 1, reportou-se estimativas de 97.2% 93.6% para T1a e T1b respectivamente .Entretanto, as estimativas para T4a e T4b ficaram em 70.9% e 53.3% respectivamente , sendo este equivalente a um estagio 4. [28]

O SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results) também apresentou taxas de sobrevida em 5 anos para o melanoma, mas eles utilizam outro tipo de classificação no estadiamento, sendo dividido entre, localizado, regional e distante, com taxas de 98% , 74% e 23% ,e para todas as etapas combinadas de 92%. Em particular, a calssificação do SEER no melanoma tema os seguintes caraterísticas [29] :

- localizado: não há sinais de que o câncer se espalhou para fora da pele onde começou.
- Regional: o câncer se espalhou além da pele, onde começou, para estruturas próximas ou linfonodos.
- Distante: o câncer se espalhou para outras partes distantes do corpo, como pulmões, fígado ou pele em outras partes do corpo.

De outro lado, o AJCC apresenta as estimativas para 27.000 pacientes diagnosticados com câncer de melanoma com tasas de sobrevida em 20 anos (Figura 5).

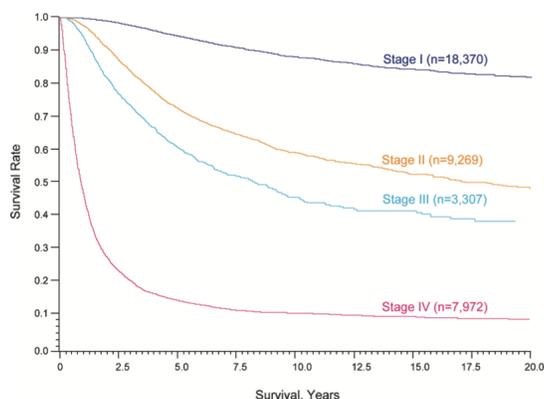


Figura 5: fonte :7ma Edição do AJCC, pág :327

## 2.6 Modelos de fração de cura

O CM ao ser uma doença com proporção de curados bastante alta, pode-se pensar na quantidade de pessoas que com o passo do tempo tem uma cura, existe uma metodologia dentro da análise de sobrevivência que foi explorada neste projeto chamada a fração de cura. O princípio básico é que existe uma fração de cura que pode ser tomado de dados externos e ser entrado como um fator num modelo , também chamados estes modelos de fração de cura mixtos . Os modelos de cura são importantes para dar mais precisão as modelos clássicos de sobrevida e mais sobre paciente que o evento nunca ocorrera [30] [31].

Durante a modelagem dos dados foram testados diferentes pacotes de R (*gfcure, frailityEM, cuRe*) que estimassem a função de cura, embora, os valores de entradas das funções requeriam do objeto comum de sobrevida as saídas sobre a fragilidade ou razão de cura do modelo não foram muito específicas na hora da interpretação. Além, foi achado que a estimação dos Hazard ratios nos estadios para diferentes aplicações dos pacotes não coincidiam entre os diferentes pacotes, no qual fez fazer uma busca sobre diferentes implementações.

Um dos objetivos de explorar a fração de cura é entender realmente como a taxa de cura no cancer de melanoma afeta os modelos de sobrevida, embora tinha sido um area nao explorada ainda neste projeto é outro tema de pesquisa que pode ser considerado como continuidade deste projeto.

## 3 Hipótese de pesquisa

- A sobrevivência de pacientes diagnosticados com câncer de melanoma está associada por diferentes fatores sociodemográficos e clínicos nos diferentes estadios ao diagnóstico.

## 4 Objetivos

### 4.1 Objetivo Geral

Estimar a taxa de sobrevida global em 5 anos de pacientes com câncer de melanoma no Rio grande do Sul explicando se está associada com fatores sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade, raça/cor de pele).

### 4.2 Objetivos Específicos

- Estimar as taxas de sobrevida na amostra de pacientes do Rio Grande do Sul nos diferentes estágios clínicos, nos diferentes fatores no sexo e idade.
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de melanoma no Rio Grande do Sul
- Investigar as associações entre as taxas de sobrevida câncer de melanoma e a cobertura de saúde (Público e privado).

## 5 Metodologia

Este estudo é de tipo observacional retrospectivo de base secundária. Faz parte do projeto intitulado : *Sobrevida Global de Pacientes Diagnosticados com Câncer: Análise Retrospectiva de Registros Hospitalares de Câncer do Rio Grande do Sul*. O projeto engloba 19 tipos de cancer em 19 centros diferentes do estado, entre eles o câncer de melanoma que é nosso câncer de interesse.

Esta seção apresenta detalhamento de como o banco de dados deste trabalho foi construído, desde a limpeza até a análise de sobrevivência.

### 5.1 Banco de dados

O banco de dados deste trabalho é baseado em registros secundários: dados já coletados dos RHCs e do Sistema de Mortalidade do RS.

#### 5.1.1 Dados no RHC

Os RHCs têm o propósito de coletar, de forma sistemática e contínua, informações de pacientes em uma unidade hospitalar, com diagnóstico confirmado de câncer. Por lei, todos os centros de assistência de alta complexidade em oncologia (CACON) e todas as unidades de assistência de alta complexidade em oncologia (UNACON) devem registrar todos os casos novos de câncer atendidos, coletando dados referentes ao diagnóstico, tratamento e evolução da doença. Uma vantagem dos

RHCs é permitir a análise do tempo entre o diagnóstico e a primeira visita, que avalia a efetividade dos centros de atendimento [32].

Os casos novos de câncer são localizados a partir de da verificação dos prontuários abertos do hospital, que em geral, em geral são agrupados nas categorias: atendimento, em local ambulatorio ou internação, tipo de convenio, hospital (prontuario único) ou por paciente. Atualmente, pelo uso da informação os prontuários tem disponibilizados de forma mais fácil, pois na integração destas bases de dados permite uma troca automática. Porém, muitos prontuários não são achados nem nos hospitais ou serviços de atendimentos, recomenda-se que após de 3 solicitações seja considerado "não localizado". Sabendo que também existem outras categorias de classificação como: Maligno, Benigno, Incerto, Sem diagnóstico, Incompleto, matricula cancelada ou prontuario vazio [33].

Existem critérios bem estabelecidos para selecionar os novos casos a serem cadastrados. Os critérios dizem respeito ao diagnóstico morfológico, quais neoplasias de comportamento incerto ou benignas devem ser incluídas, quais casos deve ser incluídos por interesse científico.

Importante observar que, dentro de um RHC, um mesmo paciente só deve ser registrado uma vez para cada nova neoplasia. Porém, um paciente deve ser registrado em todos os RHCs que obteve atendimento. Assim, os RHCs cadastram os casos classificando em duas categorias: casos analíticos e casos não analíticos.

- **Analítico:** são tres casos especificamente:

1. Caso diagnosticado e tratado no Hospital
2. Caso diagnosticado no Hospital, mas com o início da terapêutica realizada em outra instituição (segundo planejamento do Hospital) e que retornam ao Hospital, onde está implantado o RHC, para complementação terapêutica e acompanhamento
3. Caso diagnosticado em outra instituição, mas com a primeira etapa terapêutica realizada, integral ou parcialmente, no Hospital e que ficam sendo acompanhados pelo Hospital

- **Não analítico :** Os casos não analíticos são selecionados a partir da inclusão em uma das categorias abaixo:

1. Caso diagnosticado e com toda a primeira etapa terapêutica feita em outra instituição (esta classe inclui pacientes admitidos apenas para complementação de uma modalidade específica de tratamento e aqueles que recebem apenas tratamento de apoio)
2. Caso de câncer diagnosticado e tratado no Hospital antes da data de inclusão (inicial) no registro hospitalar
3. Caso diagnosticado apenas à necropsia
4. Casos diagnosticados no Hospital e que por algum motivo não realizaram o primeiro tratamento preconizado no prazo de oito meses a contar da data do diagnóstico.

### 5.1.2 Dados coletados para o registro do Tumor

A ficha de dados RHC coletada é um sumário de dados baseado no prontuário médico que inclui as seguintes variáveis que logo foram utilizadas no banco de dados:

- **variáveis de identificação:** São variáveis que contêm dados da identidade do paciente como o número de documento, número de prontuário hospitalar, tipo de documento, nome, nome da mãe, e referentes ao endereço postal (email, endereço, bairro, cidade, RF, telefone CEP)
- **Variáveis demográficas:** São variáveis que destacam as características dos pacientes, como o Sexo, data de nascimento, idade, UF de nascimento, raça ou cor, escolaridade, ocupação, procedência do paciente.
- **Variáveis de diagnóstico:**
  - data da primeira consulta: Considera-se como data da primeira consulta a data de atendimento do paciente pelo serviço responsável pelo seu diagnóstico/tratamento
  - data do primeiro diagnóstico: Considera-se, como data do primeiro diagnóstico de cada tumor, a data da confirmação anatomopatológica do tumor, ocasião na qual se tem a certeza do diagnóstico.
  - Diagnósticos ou tratamentos anteriores: é um relato dos diagnósticos e tratamentos feitos devido a doença anteriormente.
- **Itens que caracterizaram o tumor:** para o preenchimento dos itens foi obrigatório, a utilização comuns é pela Classificação Internacional de doenças Oncológicas (CIO O3)
  - localização do tumor primário: localização anômica do tumor.
  - Tipo histológicos: Tipo de célula ou morfológica da qual foi constituída o tumor e seu grau.
  - TNM Clínico Inicial: Baseado na classificação feita por o UICC
  - Estadiamento Inicial: quando disponível no prontuário o estadiamento este deve ser preenchido nesta variável.
  - Outros estadiamentos, para pacientes menores de 18 anos e fora da classificação do TNM.
  - TNM patológico :A Classificação patológica, designada pTNM, tem por base as evidências obtidas no TNM clínico e suplementadas ou modificadas pelas evidências adicionais obtidas a partir dos dados da cirurgia e do exame histopatológico da peça cirúrgica.
  - Localização de metástase : Localização segundo o CID se a tiver presença de metástase.

- **Itens que caracterizaram ao primeiro tratamento:** O grupo de itens a seguir apresentados avalia o primeiro tratamento antineoplásico realizado no hospital e a resposta do tumor a essa terapêutica que foi empregada.
  - Clínica do início do tratamento
  - Tipo histológicos: Tipo de célula ou morfologia da qual foi constituída o tumor e seu grau.
  - Data do início do primeiro tratamento no hospital.
  - Principal razão de realizar o primeiro tratamento no hospital
  - Primeiro tratamento recebido no hospital, com classificações entre: nenhum, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, transplante de medula óssea, imunoterapia, outro ou sem informação
  - Estado da doença ao final do primeiro tratamento no hospital
- **Itens para seguimento:** Os itens de seguimento são apresentados abaixo, porém, vale observar que não são obrigatórios e, em geral, não são preenchidos a exceção da data de óbito que é preenchida se esta está no prontuário do paciente no momento de seu registro no RHC. Note que o registro do tumor deve ser feito em, no máximo, 2 anos após a primeira consulta pelo tumor.
  - Data de óbito
  - Causa imediata de morte do paciente
  - Causa básica da morte do paciente
  - se foi aberta ficha de seguimento

Todos os dados são registrados no SisRHC um programa de computador distribuído pelo INCA gratuitamente que é especificamente utilizado para no processamento eletrônico dos dados. O programa tem bastantes características que permitem validade, facilita entrada de dados minimizando os erros e exportação dos dados para diferentes fontes.

### 5.1.3 Dados no SIM

O SIM (Sistema de informações sobre mortalidade) foi criado pelo DATASUS para regular dados de mortalidade. Com base nas informações de mortalidade é possível ter dados mais abrangentes e poder analisar melhor as informações com gestão de saúde pública.

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foi criado pelo DATASUS para a obtenção regular de dados sobre mortalidade no país. No projeto Sobrevida Global de Pacientes Diagnosticados com Câncer: Análise Retrospectiva de Registros Hospitalares de Câncer do Rio Grande

do Sul os dados do SIM foram utilizados para obter, de forma passiva e através de linkagem pelo nome do paciente, o tempo de seguimento dos pacientes. Para a linkagem os seguintes passos foram realizados.

- Os dados de cada RHC participante do estudo foram extraídos pelos pesquisadores dos RHCs e enviados para a equipe do projeto. As bases de todos os RHCs foram, então, unidas e uma lista com todos os nomes completos dos pacientes foi construída. Nesta lista, nomes que pertenceram a um mesmo paciente, mas que estiveram escritos com grafia diferentes foram mantidos.
- A lista com nomes completos foi enviada ao Núcleo de Informações em Saúde do estado do Rio Grande do Sul que, linkou de forma determinística, com os dados do SIM-RS utilizando o nome do paciente. Como resposta da linkagem, foi obtida uma lista de óbitos de todos os indivíduos com nome completo igual aos nomes dos pacientes da base RHC. Para cada óbito da lista dados da declaração de óbitos foram incluídos. São dados referentes a identificação do paciente (data de nascimento, nome da mãe e do pai, número do cartão SUS e informações do endereço residencial) e a caracterização do óbito (data de óbito e todas as linhas de causa morte).
- Utilizando os dados de identificação do paciente disponíveis na base RHC e na lista de óbitos SIM foi feita a identificação dos indivíduos da lista SIM que eram os pacientes da base RHC.[34]

## 5.2 Limpeza do banco de dados

Os métodos utilizados para fazer a limpeza de dados incluíram técnicas de gerenciamento de banco de dados de alto nível para a unificação dos casos que apareciam mais de uma vez no banco. O algoritmo foi criado no R com uma função desenhada para ser replicável em diferentes cânceres. Importante notar que, visto a não inclusão de todas as UNACONS e CACONS do estado do RS e com o objetivo de incluir o maior número de casos disponíveis, a definição de caso analítico ou não analítico não foi utilizada para decidir qual caso deveria ser mantido na base.

Inicialmente, foi feita uma contagem de quantos indivíduos apareciam mais de uma vez no banco de dados, sabendo que, quando o caso é não-analítico, não é necessário preencher a variável de data de diagnóstico, a data de diagnóstico de cada tumor foi definida como data de diagnóstico mais recente dentre as diversas ocorrências do mesmo tumor em cada paciente. Na sequência observou-se que, vários pacientes tinham em seus registros data da primeira consulta e não tinham data de diagnóstico. Como o interesse da análise era estudar sobrevida, a data de diagnóstico era importante. Então, decidi-se tomar a data da primeira consulta como a data de diagnóstico para os casos que eram analíticos.

Outro passo importante para poder consolidar o banco de dados foi a classificação do estadiamento ao diagnóstico visto que foi observado que, para um mesmo tumor de um mesmo paciente

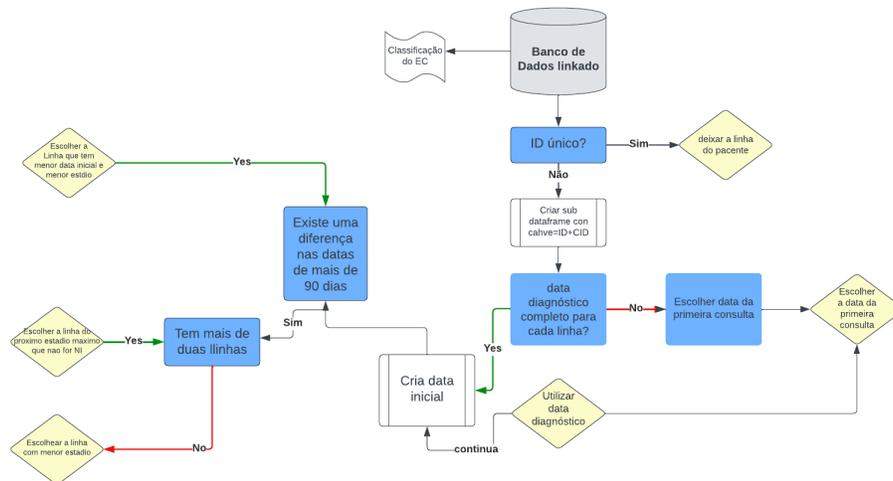


Figura 6: Fluxograma de banco de dados

observamos diferentes estadiamentos para cada linha do banco de dados. Para isto, a função criada no R calcula o tempo entre a data de diagnóstico dos diferentes estadios de um mesmo CID. No caso da diferença ser menor que 90 dias assumimos ser o mesmo tumor e decidimos usar como estadiamento o estadio mais alto. Caso contrário utilizamos o menor estadio.

O fluxograma do código da função que permiti automatizar o processo é apresentado na Figura 6

Para as análises e sobrevivência excluimos pacientes com estadio in situ, pacientes com diagnósticos fora do periodo do estudo (fora de 2010 e 2017), onde finalmente ficamos com um banco de 2865 pacientes.

## Referências

- [1] Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer: hoja informativa. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, 2020. July 2023.
- [2] Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3):209–249, 2021.
- [3] Paul E. Goss, Brittany L. Lee, Tanja Badovinac-Crnjevic, Kathrin Strasser-Weippl, Yanin Chavarri-Guerra, Jessica St. Louis, Cynthia Villarreal-Garza, Karla Unger-Saldaña, Mayra Ferreyra, Márcio Debiasi, Pedro E.R. Liedke, Diego Touya, Gustavo Werutsky, Michaela Higgins, Lei Fan, Claudia Vasconcelos, Eduardo Cazap, Carlos Vallejos, Alejandro Mohar,

- Felicia M. Knaul, Héctor Arreola-Ornelas, Rekha Batura, Silvana Luciani, Richard Sullivan, Dianne M. Finkelstein, Sergio Simon, Carlos Barrios, Rebecca S. Kightlinger, Andres Gelrud, Vladimir Bychkovsky, Gilberto Lopes, Stephen Stefani, Marcelo Blaya, Fabiano H. Souza, Franklin Santana Santos, Alberto Kaemmerer, Evandro de Azambuja, Andres Felipe Cardona Zorilla, Raul Murillo, Jose Jeronimo, Vivien Tsu, Andre Carvalho, Luisa Lina Gil, Cinthya Sternberg, Alfonso Dueñas-González, Dennis Sgroi, Mauricio Cuello, Rodrigo Fresco, Rui M. Reis, Guadalupe Masera, Virginia Gabús, and Raul C. Ribeiro. Progress and remaining challenges for cancer control in latin america and the caribbean. *The Lancet Oncology*, 20(11):e668–e683, 2019.
- [4] Organización Panamericana de la Salud (OPS). Perfil de la salud en los países 2022: Brasil. <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-brasil>, Año de publicación en el sitio web. May 2020.
- [5] Datasus [internet]. <https://datasus.saude.gov.br/>. July 2023.
- [6] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: Incidência de câncer no brasil. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/rio-grande-do-sul>, 2022. Acesso em [Fecha de acceso].
- [7] Michel P. Coleman, David Forman, Helen Bryant, John Butler, Bernard Rachet, Camille Maringe, Ula Nur, Ella Tracey, Michael Coory, Juan Hatcher, Colleen E. McGahan, Donna Turner, Loraine Marrett, Marianne L. Gjerstorff, Tom Børge Johannesen, Jan Adolfsson, Mats Lambe, Gill Lawrence, David Meechan, Eva J. Morris, Richard Middleton, Jo Steward, Mark A. Richards, Jadwiga Rachtan, Julia Verne, Neil Pearce, and Jerzy E. Tyczynski. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. *The Lancet*, 385(9980):564–573, 2015.
- [8] Allemani Claudia and Matsuda, Tomohiro and Di Carlo, Veronica and Harewood, Rhea and Matz, Melissa and Nikšić, Marko and Bonaventure, Audrey and Valkov, Mikhail and Johnson, Christopher J. and Estève, Jacques and Ogunbiyi, Olufemi J. and Azevedo e Silva, Gulnar and Chen, Wan-Qing and Eser, Sultan and Engholm, Gerda and Stiller, Charles A. and Monnereau, Alain and Woods, Ryan R. and Visser, Otto and Lim, Gilbert and Aitken, Joanne and Weir, Hannah K. and Coleman, Michel P. and CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (concord-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 391(10125):1023–1075, 2018.
- [9] Veronica Di Carlo, Charles A Stiller, Nora Eisemann, Andrea Bordoni, Melissa Matz, Maria P Curado, Laetitia Daubisse-Marliac, Mikhail Valkov, Jean-Luc Bulliard, David Morrison, Chris Johnson, Fabio Girardi, Rafael Marcos-Gragera, Mario Škerija, Siri Larønningen, Eunice Sirri, Michel P Coleman, and Claudia Allemani. Does the morphology of cutaneous melanoma help to explain the international differences in survival? results from 1578482 adults

- diagnosed during 2000-2014 in 59 countries (concord-3). *The British journal of dermatology*, 187(3):364–380, Sep 2022.
- [10] Veronica Di Carlo, Jacques Estève, Christopher Johnson, Fabio Girardi, Hannah K Weir, Reda J Wilson, Pamela Minicozzi, Rosemary D Cress, Charles F Lynch, Karen S Pawlish, Judith R Rees, Michel P Coleman, and Claudia Allemani. Trends in short-term survival from distant-stage cutaneous melanoma in the united states, 2001-2013 (concord-3). *JNCI Cancer Spectr*, 4(6):pkaa078, Dec 2020.
- [11] Vinicius de Lima Vazquez, Thiago Buosi Silva, Marcelo de Andrade Vieira, Antônio Talvane Torres de Oliveira, Marcílio Vital Lisboa, Diocésio Alves Pinto de Andrade, José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani, and Estela Cristina Carneseca. Melanoma characteristics in brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Research Notes*, 8(1):4, 01 2015.
- [12] Anderson Mafra, Ana Bardot, Hadrien Charvat, Elisabete Weiderpass, Isabelle Soerjomataram, and José HTG Fregnani. Cancer survival in the northwestern of são paulo state, brazil: A population-based study. *Cancer Epidemiology*, 83:102339, April 2023.
- [13] American Cancer Society. Melanoma. URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/que-es-melanoma.html>, Fecha de acceso: 23 de mayo de 2022.
- [14] CM Balch, JE Gershenwald, SJ Soong, JF Thompson, MB Atkins, DR Byrd, and et al. Final version of 2009 ajcc melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*, 27(36):6199–6206, 2009.
- [15] Ryan J Sullivan and Keith Flaherty. Treatment of advanced melanoma: Current status and future directions. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(3):437–453, 2014.
- [16] Jason A Luke, Keith T Flaherty, Antoni Ribas, and Georgina V Long. Targeted therapy for melanoma: Current status and future directions. *Journal of Hematology & Oncology*, 10(1):1–13, 2017.
- [17] American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de piel tipo melanoma según la etapa. URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/por-etapa.html>, Fecha de acceso: 23 de mayo de 2023.
- [18] Ministério da Saúde. Estimativa 2020 : incidência de câncer no brasil / instituto nacional de câncer. *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*, 1, 2020.
- [19] J.J. Ríos-Martínc y D. Moreno-Ramírezd A. Teje a Vaquerizoa, E. Solís-Garcíab. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la american joint committee on cancer (ajcc). *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 102, 2011.
- [20] MD Wayne Stadelmann and MD Douglas S. Reintgen. Prognosis in malignant melanoma. *Hematology / Oncology clinics of North America*, 12, 1998.

- [21] Jeffrey E. Gershenwald-John F. Thompson Douglas S. Reintgen Natale Cascinelli Marshall Urist Aberto Morabito Charles M. Balch, Seng-Jaw Soong. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the american joint committee on cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2001.
- [22] Gian Lorenzo Imberti Laura Giordano-Silvano Gallus Carlo La Vecchia Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED) Luigi Naldi, Andrea Altieri. Cutaneous malignant melanoma in women. phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from italy. *Annals of Epidemiology*, 15, 2005.
- [23] Guibo Xing Beate Danielsen-Lloyd H. Smith. Anne T. O’Meara, Rosemary Cress. Malignant melanoma in pregnancy a population-based evaluation. *Cancer*, 15, 2005.
- [24] DuPont Guerry IV-Leonard E. Braitman Bruce J. Trock Delray Schultz Marie Synnestvedt Allan C. Halpern Wallace H. Clark, David E. Elder. Model predicting survival in stage i melanoma based on tumor progression. *Journal of the National cancer Insitute*, 81, 1989.
- [25] Ana María Quintero Ribeiro. *Fatores prognóstico de melanoma cutâneo em un estudo de base populacional em Goiânia*. PhD thesis, Universidade de Brasília.
- [26] Laura Schuchter, David J Schultz, Marie Synnestvedt, Bruce J Trock, DuPont Guerry, David E Elder, Rosalie Elenitsas, William H Clark, and Allan C Halpern. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. the pigmented lesion group. *Ann Intern Med*, 125(5):369–75, Sep 1996.
- [27] Bernardino EA Mihm MC Clark Jr WH, From L. 10yearssurvival1996. *Cancer Res*, 29, 1969.
- [28] Leslie Lamport. *L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X:AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, Chicago, 7 edition, 2010.
- [29] American Cancer Society. Melanoma. URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia-para-el-cancer-de-piel-de-tipo-melanoma-por-etapas.html>, Fecha de acceso: 23 de mayo de 2022.
- [30] Yingwei Peng. Estimating baseline distribution in proportional hazards cure models. *Computational Statistics Data Analysis*, 42(1):187–201, 2003.
- [31] Yingwei Peng. Fitting semiparametric cure models. *Computational Statistics Data Analysis*, 41(3):481–490, 2003. Recent Developments in Mixture Model.
- [32] Ministério da Saúde Brasil. Registros hospitalares de câncer (rhc). <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/registros/rhc>, setembro 1998. setembro de 2022.
- [33] Ministério da Saúde Brasil. Portaria no. 3,535, de 2 de setembro de 1998. <https://bvsms>.

saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3535\_02\_09\_1998\_revog.html, setembro 1998. setembro de 2022.

- [34] Ministério da Saúde Brasil. Sistema de mortalidade (sim). <https://www.saude.ba.gov.br/suvisa/vigilancia-epidemiologica/sistema-de-informacoes-sobre-mortalidade-sim/>, setembro 1998. setembro de 2022.